

## ВЗАИМОСВЯЗЬ МЕЖДУ СУБКЛИНИЧЕСКИМ ДЕФИЦИТОМ ВИТАМИНА D У НОВОРОЖДЕННЫХ С ПНЕВМОНИЯМИ И У ИХ МАТЕРЕЙ

Л.Н. Журавлева, В.И. Новикова

УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»

### Реферат

Респираторная патология является одной из лидирующих причин заболеваемости у недоношенных детей. В настоящее время существует ряд научных исследований, определяющих связь уровня витамина D, с частотой и тяжестью течения воспалительных и инфекционных заболеваний бактериальной, вирусной, и грибковой этиологии.

**Целью исследования** было определить связь между концентрацией 25-гидроксивитамина D (25 (ОН) D) в сыворотке крови у новорожденных с пневмониями и у их матерей. В исследуемую группу вошли 30 новорожденных с пневмониями и их матери. Контрольную группу составили 15 условно здоровых новорожденных и их матери. Исследуемые группы были сопоставимы по срокам гестации, массе тела при рождении, длине тела при рождении, окружности головы, возрасту и полу. Средние сывороточные концентрации 25 (ОН) D у новорожденных основной группы были ниже, чем в контрольной группе ( $6,23 \pm 4,33$  и  $18,54 \pm 8,27$  нг/мл соответственно) ( $P=0,0134$ ). Кроме того, средние сывороточные концентрации 25 (ОН) D у матерей исследуемой группы были ниже, чем у матерей контрольной группы ( $11,89 \pm 5,17$  и  $16,73 \pm 9,36$  нг/мл соответственно) ( $P=0,0127$ ). У 93,4% всех новорожденных и 95,6% всех матерей концентрации 25 (ОН) D в сыворотке были ниже 20 нг/мл. Концентрации 25 (ОН) D у новорожденных значительно коррелировали с концентрациями 25 (ОН) D в сыворотке матери. Следовательно, во время беременности следует уделять особое внимание адекватному потреблению витамина D матерями.

**Ключевые слова:** витамин D, воспалительные и инфекционные заболевания, пневмония, новорожденные.

## RELATIONSHIP BETWEEN SUBCLINICAL VITAMIN D DEFICIENCY IN NEWBORNS WITH PNEUMONIA AND THEIR MOTHER

L.N. Zhuravleva, V.I. Novikova

Educational institution "Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University"

### Abstract

Respiratory pathology is one of the leading causes of morbidity in premature babies. Currently, there are a number of scientific studies that determine the relationship of vitamin D levels with the frequency and severity of inflammatory and infectious diseases of bacterial, viral, and fungal etiology. The aim of the study was to determine the relationship between the serum concentrations of 25-hydroxyvitamin D (25 (OH) D) in newborns with pneumonia and their mothers. The study group included 30 newborns with pneumonia and their mothers. The control group consisted of 15 practically healthy newborns and their mothers. These groups were comparable in gestational age, birth weight, birth length, head circumference, age and gender. Average serum concentrations of 25 (OH) D in newborns of the study group were lower than in the control group ( $6.23 \pm 4.33$  and  $18.54 \pm 8.27$  ng/ml, respectively) ( $P=0.0134$ ). In addition, mean serum concentrations of 25 (OH) D in mothers of the study group were lower than in mothers of the control group ( $11.89 \pm 5.17$  and  $16.73 \pm 9.36$  ng/ml, respectively) ( $P=0.0127$ ). In 93.4% of all newborns and 95.6% of all mothers, serum 25 (OH) D concentrations were below 20 ng/ml. Neonatal 25 (OH) D concentrations were significantly correlated with maternal serum 25 (OH) D concentrations. Therefore, during pregnancy, special attention should be paid to adequate intake of vitamin D by mothers.

**Key words:** vitamin D, inflammatory and infectious diseases, pneumonia, newborns.

**Витамин D** - это стероидный гормон, необходимый для обмена и гомеостаза кальция и поддержания здоровья костей [1, 2]. Сообщалось также о других эффектах витамина D. В ряде исследований было продемонстрировано, что дефицит витамина D увеличивает риск развития многих распространенных видов рака, диабета I типа, ревматоидного артрита и рассеянного склероза, диабета II типа [3].

Кроме того, известно, что витамин D играет роль в антимикробном ответе человека и функции легких. На современном этапе накопленные данные о биологической роли витамина D позволили говорить о его роли в функционировании иммунной, эндокринной и сердечно-сосудистой систем [4, 5].

Среди факторов риска дефицита витамина D у недоношенных детей следует рассматривать его дефицит у матери, длительное парентеральное питание, нерациональное вскармливание, лечение барбитуратами, синдромы холестаза и мальабсорбции [6, 7]. Также было установлено, что витамин D существенно влияет на развитие легких ребенка в период его внутриутробного развития, в том числе на синтез сурфактанта. И в ряде исследований было продемонстрировано, что низкие концентрации 25 (ОН) D в пуповинной крови коррелируют с большей потребностью в респираторной поддержке, ее большей длительностью и необходимостью более высоких концентраций кислорода у недоношенных детей [8, 9, 10]. Витамин D способствует образованию противовоспалительного цитокинового профиля: увеличивает продукцию интерлейкинов (IL) 10, 4 и уменьшает – IL-6, IL-12, интерферона-гамма и фактора некроза опухоли альфа (ФНО-альфа); подавляет экспрессию ФНО-альфа в макрофагах и воспалительную активность Т-клеток [10, 11, 12].

**Целью исследования** было определить связь между концентраций 25-гидроксивитамина D (25 (ОН) D) в сыворотке крови у новорожденных с пневмониями и у их матерей.

### **Материалы и методы**

Данная работа проводилась в 2020-2021 годах на базах роддомов города Витебска и Витебского областного детского клинического центра (ВОДКЦ). Под нашим наблюдением находилось 30 новорожденных с пневмониями и их матери (12 детей с врожденной пневмонией, 18 пациентов – с респираторным дистресс-синдромом (РДС), осложнившимся пневмонией), группу срав-

нения составили 15 «условно здоровых» новорожденных без патологии респираторного тракта и их матери. У всех пациентов было получено информированное согласие матери на проведение обследования и лечения. Все дети с пневмонией были недоношенные с гестационным возрастом 32–36 недель, массой тела при рождении 1780 – 2260 г и длиной от 39 до 45 см.

В группу сравнения (контрольную) группу были включены недоношенные новорожденные дети (n=15) без признаков заболеваний дыхательной системы. В контрольной группе гестационный возраст (ГВ) составлял 33–36 недель гестации, масса тела при рождении 1 740 – 2 490 г, длина от 42 до 47 см. Дети данной группы имели нарушения в неврологическом статусе, по поводу которых они были переведены на второй этап выхаживания в ВОДКЦ.

Забор крови проводили на 5-7 сутки жизни и у матерей в те же сроки. Забор венозной крови в объеме 1 мл для последующего определения 25 (ОН) D осуществлялся в пробирки с этилендиамин тетраацетатом. После центрифугирования (2000 оборотов) в течение 10 мин мы производили забор сыворотки (0,5 мл). Данный биологический материал мы хранили в пробирках без использования консерванта при температуре -20.

В сыворотке крови определяли концентрацию 25 (ОН) D методом ИФА при помощи поликлональных антител с использованием реактивов «Immunodiagnostic Systems Ltd». Учет реакции проводили на фотометре универсальном Ф 300 ТП (ОАО «Витязь» Беларусь). Результат выражали в нг/мл. На нормальное содержание витамина D указывает концентрация 25 (ОН) D в сыворотке крови от 30 нг/мл, на недостаточное содержание - 20–29 нг/мл, на дефицит витамина D - 10–19 нг/мл, на выраженный дефицит - концентрации 25 (ОН) D менее 10 нг/мл.

Для выявления факторов риска формирования респираторных нарушений у новорожденных мы изучали соматический и акушерско-гинекологический анамнез матерей, наличие соматической патологии, особенности течения данной беременности и родов. Также мы анализировали состояние ребенка при рождении, выделяли группы риска по развитию осложнений в неонатальном периоде. Все исследуемые группы проходили стандартное и углубленное клинико-лабораторное исследование (при наличии показаний) согласно протоколам МЗ РБ.

Статистическую обработку материала проводили с использованием стандартного пакета «Statistica 6.0». Использовали методику расчета

основных характеристик выборочных распределений. Данные представлены в виде  $M \pm SD$ , где  $M$  – среднее арифметическое,  $SD$  – стандартное отклонение.

В случаях распределения отличного от нормального данные представляли в виде  $Me (Pr 25 \div Pr 75)$ , где  $Me$  – медиана,  $(Pr 25 \div Pr 75)$  – верхний и нижний квартили.

## Результаты исследования

При углубленном изучении соматического и акушерско-гинекологического анамнеза матерей новорожденных с респираторными нарушениями мы определили следующие факторы риска: искусственное прерывание предыдущих беременностей, истмико-цервикальная недостаточность, наличие экстрагенитальной патологии, что привело к осложненному протеканию данной беременности и родов. Все вышеперечисленные факторы способствовали внутриутробному инфицированию и/или антенатальной хронической гипоксии.

При более тщательном изучении анамнеза группы матерей группы детей с пневмонией достоверно чаще наблюдались сведения о предшествующих искусственных прерываниях беременности и наличии преждевременных родов в анамнезе ( $p=0,015$ ). Также в группе детей с пневмониями достоверно чаще у их матерей наблюдалась артериальная гипертензия и обострения инфекционных заболеваний во время беременности, а также преждевременное излитие околоплодных вод. Все вышеперечисленные факторы приводили к внутриутробному инфицированию, внутриматочной гипоксии и, как следствие, рождению детей в более тяжелом состоянии (низкая шкала Апгар и снижение рН венозной крови).

У новорожденных данной группы в течение первых дней после рождения наблюдалась дыхательная недостаточность, 21 пациент подвергся искусственной вентиляции легких. 19 детям данной группы была проведена сурфактантная терапия. Повторное введение курсурфа в связи с нарастанием тяжести дыхательной недостаточности потребовалось 2 (6,66%) детям данной группы. Клинически наблюдался цианоз на фоне генерализованной бледности кожных покровов. При дыхании отмечалось участие вспомогательной мускулатуры. Аускультативно над легкими прослушивалось ослабленное дыхание, затем начали выслушиваться рассеянные мелкопузыр-

чатые влажные хрипы. Все новорожденные данной группы потребовали проведения первичных реанимационных мероприятий в родильном зале. У всех детей данной группы пневмония была подтверждена рентгенологически.

Все дети с пневмониями получали этиотропную, патогенетическую и посиндромную медикаментозную терапию с учетом кислотно-щелочного состояния, уровня гемоглобина, электролитного состава и биохимических показателей сыворотки крови согласно протоколам МЗ РБ.

В группу сравнения (контрольную) группу включены недоношенные новорожденные дети ( $n=15$ ) без клинико-лабораторных признаков респираторных нарушений. В контрольной группе гестационный возраст (ГВ) составлял 33–36 недель гестации, масса тела при рождении 1 740–2 490 г, 9 (60%) детей данной группы родились от отягощенно протекавшей беременности и на фоне соматической патологии у матерей. Осложнения родового акта (первичная родовая слабость, приведшая к использованию медикаментозных средств, неоднократное обвитие пуповины вокруг шеи плода и т.д.) присутствовали у 12 женщин (80%). Дети данной группы имели более высокие оценки по шкале Апгар: 6 [5; 7] баллов на 1-й минуте жизни, на 5-й минуте жизни – 7 [6; 8] баллов. Дети данной группы в клинической картине заболевания имели признаки нарушений со стороны неврологического статуса (синдром угнетения деятельности центральной нервной системы, церебральная ишемия I степени, синдром повышенной нервно-рефлекторной возбудимости). Синдром задержки внутриутробного развития наблюдался у 3 детей. Обследование и лечение данной группы пациентов также осуществлялось согласно клиническим протоколам.

Иммунная система новорожденных находится в состоянии транзиторной физиологической супрессии, которая усиливается в патологических ситуациях, особенно у недоношенных новорожденных [13, 14, 15]. Кроме этого, нарушениям в иммунной системе новорожденного способствуют развитие тяжелых инфекций и использование инвазивных манипуляций, таких как ИВЛ, постановка центральных и периферических катетеров, а также применение антибактериальной терапии, особенно в качестве превентивного лечения [16, 17].

Учитывая данные о роли витамина D в иммунной защите организма [18], нами было исследовано содержание 25 (ОН) D в сыворотке крови новорожденных и их матерей (табл. 1).

Таблица 1. Уровень витамина D в сыворотке крови у новорожденных и их матерей

Уровень 25 (ОН), нг/мл	Дети с пневмониями (n=30)	Контрольная группа (n=15)	Общее количество (n=45)
<b>Новорожденные</b>			
<10 (выраженный дефицит)	24 (80,0)	9 (60,0)	33 (73,4)
11–20 (дефицит)	5 (16,7)	4 (26,7)	9 (20,0)
21–30 (недостаток)	1 (3,3)	1 (6,65)	2 (4,4)
31–50 (норма)	-	1 (6,65)	1 (2,2)
<b>Их матери</b>			
<10 (выраженный дефицит)	25 (83,3)	10 (13,3)	35 (77,8)
11–20 (дефицит)	4 (13,3)	4 (40,0)	8 (17,8)
21–32 (недостаток)	1 (3,4)	-	1 (2,2)
31–50 (норма)	-	1 (20,0)	1 (2,2)

Средние сывороточные концентрации 25 (ОН) D у новорожденных в исследуемой группе были ниже, чем в контрольной группе ( $6,23 \pm 4,33$  и  $18,54 \pm 8,27$  нг/мл соответственно,  $P=0,0134$ ). Также средние сывороточные концентрации 25 (ОН) D у матерей исследуемой группы были ниже у матерей контрольной группы ( $11,89 \pm 5,17$  и  $16,73 \pm 9,36$  нг/мл соответственно,  $P=0,0127$ ). Матери, которые принимали витамин D во время беременности, имеют более высокие концентрации 25 (ОН) D в сыворотке крови, чем матери, которые принимали его недостаточно или не принимали вообще ( $P=0,001$ ). Хотелось бы отметить тот факт, что дети с неблагоприятным исходом врожденной пневмонии имели более низкий уровень витамина D, чем дети, выздоровевшие от пневмонии и РДС. Можно сделать вывод, что данный факт может явиться результатом недостаточности факторов врожденного иммунитета у этой группы.

Концентрации 25 (ОН) D у новорожденных значительно коррелировали с уровнями сыворотки матери ( $r=0,65$ ,  $P<0,05$ ) в исследуемой группе. Корреляция между концентрациями 25 (ОН) D у новорожденных и их матерей в контрольной группе также значительна ( $r=0,44$ ;  $P<0,05$ ).

Данные показывают, что при пороговом значении дефицита концентрации 25 (ОН) D в 10 нг/мл 73,4% новорожденных и 77,8% матерей имели дефицит витамина D. У большинства новорожденных с сывороточным 25 (ОН) D <10 нг/мл (OR: 3,5; 95% ДИ 1,8–12,7;  $P=0,049$ ) вероятность развития пневмонии была выше.

Новорожденные с дефицитом витамина D могут иметь повышенный риск развития пневмонии. Некоторые из недавних исследований также показывают, что адекватные concentra-

ции витамина D стимулируют генетическую экспрессию антимикробных пептидов в моноцитах, нейтрофилах и других клеточных линиях в организме новорожденного. Кроме того, у взрослых пациентов с более высокими концентрациями витамина D функция легких значительно лучше по сравнению с пациентами с более низкими концентрациями витамина D. Таким образом, основной вывод исследования состоит в том, что снижение дефицита витамина D у новорожденных может снизить риск их заболеваемости.

В заключение хотелось бы отметить, что субклинический дефицит витамина D у новорожденных может повышать риск развития пневмонии. Кроме того, концентрации 25 (ОН) D у новорожденных с пневмониями значительно коррелируют с концентрациями 25 (ОН) D у их матерей. Дефицит 25 (ОН) D у матерей свидетельствует о том, что потребление 500–1 000 МЕ витамина D во время беременности является недостаточным. Использование более, чем 500–1 000 МЕ в день во время беременности и последующего наблюдения остаются областями исследований для достижения адекватных уровней витамина D у матерей и их новорожденных.

## Литература

1. Намазова-Баранова, Л.С. Витамины и минеральные вещества в практике педиатра/Л.С. Намазова-Баранова, С.Г. Макарова, В.М. Студеникин//–М.: Педиатр; 2016. – 300 с.
2. Обеспеченность витамином D детей грудного возраста: зависимость от вида вскармливания и дозы препаратов холекальциферола/И.Н. Захарова, Л.Я. Климов, В.А. Курьянинова [и др]//Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2016. – Т. 61. – №6. – С. 68–76.
3. Bikle, D.D. Vitamin D metabolism, mechanism of action,

- and clinical applications/D.D. Bikle // *Chem Biol.* – 2014. – Vol. 21. – №3. – P. 319–329.
4. Sutton, A.L. Vitamin D: more than a “bone-a-fide” hormone /A.L. Sutton, P.N. MacDonald//*Mol. Endocrinol.* – 2003. – Vol. 17. – №5. – P. 777–791.
  5. Dawodu, A. Maternal vitamin D status: effect on milk vitamin D content and vitamin D status of breastfeeding infants/A. Dawodu, R.C. Tsang//*Adv. Nutr.* – 2012. – Vol. 3 – №3. – P. 353–361.
  6. Spears, K. Low plasma retinol concentrations increase the risk of developing bronchopulmonary dysplasia and long-term respiratory disability in very-low-birth-weight infants/K. Spears, C. Cheney, J. Zerzan//*Am. J. Clin. Nutr.* – 2004. – Vol. 80. – №6. – P.1589–1594.
  7. Витамин D у новорожденных и недоношенных детей/ М.В. Нароган, Рюмина И.И., Крохина К.Н., [и др.]// *Неонатология: Новости. Мнения. Обучение.* – 2018. – Т. 6. – №3. – С. 134–138.
  8. Lin, R. The pleiotropic actions of vitamin D/R. Lin, J.H. White//*Bioassays.* – 2004. – Vol. 26. – №1. – P. 21–28.
  9. Azrielant, S. Vitamin D and the Immune System/S. Azrielant, Y. Shoenfeld//*Isr. Med. Assoc. J.* – 2017. – Vol. 19 – №8. – P. 510–511.
  10. T-cell cytokines differentially control human monocyte antimicrobial responses by regulating vitamin D metabolism/K. Edfeldt, P.T. Liu, R. Chun, [et al.]//*Proc. Natl. Acad. Science USA.* – 2010. – Vol. 107. – № 52. – P. 22593–22598.
  11. Ших, Е.В. Эссенциальная триада витаминов – А, С и D – для детей первого года жизни/Е.В. Ших, А.А. Махова, Е.И. Алексеева//*Вопросы современной педиатрии.* – 2019. – Vol. 18 – №3. – P. 152–159.
  12. Aranow, C. Vitamin D and the immune system/C. Aranow // *J. Investig. Med.* – 2011. – Vol. 59. – №6. – P. 881–886.
  13. Antiviral activity and increased host defense against influenza infection elicited by the human cathelicidin LL-37/P.G. Barlow, P. Svoboda, A. Mackellar [ et al]//*PLoS One.* – 2011. – Vol. 6. – P. 25–33.
  14. Decreased serum LL-37 and vitamin D3 levels in atopic dermatitis: relationship between IL-31 and oncostatin M/N. Kanda, C.S. Hau, Y. Tada [et al.]// *Allergy.* – 2012. – Vol. 67– P. 804–812.
  15. The effect of 14 weeks of vitamin D3 supplementation on antimicrobial peptides and proteins in athletes/C.S. He, W.D. Fraser, J. Tang [et al.]// *J. Sports Sci.* – 2016. – Vol. 34. – P. 67–74.
  16. Ginde, A.A. Association between serum 25-hydroxyvitamin D level and upper respiratory tract infection in the Third National Health and Nutrition Examination Survey/A.A. Ginde, J.M. Mansbach, C.A. Camargo//*Arch. Intern. Med.* – 2009. – Vol. 169. – P. 384–390.
  17. Intake of 25-hydroxyvitamin D3 reduces duration and severity of upper respiratory tract infection, a randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel group comparison study/Y. Shimizu, Y. Ito, K. Yui [et al]// *J. Nutr. Health Aging.* – 2018. – Vol. 22. – №4. – P.491–500.
  18. Cantorna, M.T. Vitamin D and 1,25(OH)2D regulation of T cells/M.T. Cantorna, L. Snyder, Y.D. Lin//*Nutrients.* – 2015. – Vol. 7. – P. 3011–3021.